

Бремя резистентности бактериальных инфекций, вызванных резистентными штаммами *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* в России

Гомон Ю.М.^{1,2}, Светличная Ю.С.^{3,6}, Колбин А.С.^{1,4}, Сидоренко С.В.^{5,6}, Дарьина М.Г.^{3,6}, Зуева Л.П.⁶, Курьлев А.А.¹, Иванов И.Г.^{2,4}, Стрижелецкий В.В.^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Больница святого великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Юлия Михайловна Гомон

Эл. почта: gomondm@yandex.ru

Ключевые слова: бактериальная резистентность, бремя болезни, клиничко-экономический анализ.

Впервые в России была проведена оценка бремени бактериальной резистентности. Проведен анализ базы данных Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра о результатах бактериологических исследований в многопрофильных стационарах. На основании полученных данных рассчитано количество пациентов с инфекциями, вызванными штаммами метициллинорезистентного *S. aureus* (MRSA); *K. pneumoniae*, нечувствительными к цефалоспорином 3 поколения и карбапенемам; *E. coli*, нечувствительными к цефалоспорином 3 поколения. Данные экстраполированы на все многопрофильные стационары Российской Федерации с учетом известных уровней резистентности. Общие затраты на лечение пациентов с инфекциями, вызванными тремя возбудителями в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга (СПб) за год составили 250 887 292 руб., в РФ – 12 413 309 939 руб. При этом основные затраты связаны с проведением антимикробной терапии (90% в СПб, 88% – в РФ). Затраты, связанные с дополнительными койко-днями, временной нетрудоспособностью, мероприятиями инфекционного контроля, составляют 10% и 12% соответственно. Математическое моделирование показало, что эти затраты могут увеличиться минимум на 10% за счет смерти пациентов трудоспособного возраста.

Burden of resistant infections caused by *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* in Russian Federation

Gomon Yu.M.^{1,2}, Svetlichnaya Yu.S.^{3,6}, Kolbin A.S.^{1,4}, Sidorenko S.V.^{5,6}, Daryina M.G.^{3,6}, Zueva L.P.⁶, Kurylyov A.A.¹, Ivanov I.G.^{2,4}, Strizheletskiy V.V.^{2,4}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² St. George the Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russia

³ Medical Information and Analysis Center, St. Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵ Children Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Contacts:

Yulia M. Gomon

E-mail: gomondm@yandex.ru

Key words: bacterial resistance, disease burden, clinical and economic analysis.

The burden of bacterial resistance was assessed for the first time in Russia. The analysis was based on the results of bacteriological studies in multi-field hospitals provided by the St. Petersburg Medical Information and Analytical Center. The number of patients with infections caused by strains of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA); *K. pneumoniae*, are not sensitive to 3rd generation cephalosporins and carbapenems; *E. coli*, are not sensitive to 3rd generation cephalosporins was calculated on the basis of the obtained data. The data are extrapolated to all multi-profile hospitals of the Russian Federation with regard to known levels of resistance. The total cost of treatment of patients with infections caused by three pathogens in multi-field hospitals in St. Petersburg for the year amounted to 250 887 292 rubles, in Russia – 12 413 309 939 rubles. The main costs are associated with antimicrobial therapy (90% in St. Petersburg, 88 – in Russia). The costs associated with additional beds, temporary disability, epidemiological control measures are 10% and 12%, respectively. Mathematical modeling has shown that these costs can increase by at least 10% due to the death of patients of working age.

Введение

Бактериальная резистентность – это феномен, при котором микроорганизмы способны персистировать в присутствии терапевтических концентраций антимикробных препаратов (АМП), используемых для профилактики и лечения инфекций [1]. Резистентность – общемировая проблема, имеющая негативное влияние на здоровье населения, затраты системы здравоохранения и производство мирового валового продукта [2-4]. Анализ стоимости болезни – вариант клинико-экономического анализа, оценивающий экономическое бремя определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [5]. Бремя резистентности может быть определено через влияние резистентности на здоровье (заболеваемость и смертность), затраты пациентов и системы здравоохранения, а также экономику в целом (численность трудоспособного населения, влияние на продуктивность и упущенную выгоду) в зависимости от перспектив исследования [5]. С помощью данного метода фармакоэкономических исследований можно оценить социальную значимость заболевания и расставить приоритеты при принятии финансовых решений в системе здравоохранения [6]. Тем не менее, данный анализ не дает ответа на вопрос о том, насколько эффективно используются ресурсы системы здравоохранения [7]. В литературе упоминаются два подхода к анализу стоимости болезни, один из которых основан на учете первичной заболеваемости, второй – на учете распространенности болезни [8]. При использовании первого подхода рассчитывают ожидаемые затраты на когорту больных, заболевших в определенном году, на протяжении всей жизни. Второй, чаще применяемый подход, подразумевает расчет затрат на всех больных, страдающих определенной болезнью на конкретный момент времени (обычно год). С практической точки зрения два этих подхода дополняют друг друга. Сведения, полученные на основе учета распространенности, дают представление о наиболее затратных областях, где могут быть применены различные разумные методы сдерживания или перераспределения расходов. Напротив, для клинико-экономического обоснования технологий, направленных на предотвращение заболеваний, необходимы данные на основе учета первичной заболеваемости – ожидаемые затраты на больных определенной болезнью в течение жизни. В идеальном варианте, анализ стоимости болезни должен проводиться с позиции общества и включать расчет всех затрат, обусловленных заболеванием, – прямых, не прямых и, так называемых, неосязаемых [8, 9].

Факторы, определяющие стоимость бактериальной резистентности

Неэффективность терапии является ключевым фактором, определяющим затраты на лечение резистентных инфекций [10-13]. Следствием неэффективности стартового режима является отложенный во времени клинический ответ, и, следовательно, дополнительные расходы как системы здравоохранения, так и общества. Первичными причинами неэффективности может быть как субопти-

мальное дозирование АМП [14, 15], так и неправильный выбор стартового режима. Кроме того, вследствие полирезистентности возбудителя возникают сложности с подбором терапии, требующие назначения дорогостоящих АМП, проведения повторных визитов на амбулаторном этапе, госпитализаций в стационар, продления текущих госпитализаций, а также проведения дополнительных диагностических процедур (бактериологические, рентгенологические, лабораторные исследования) [16, 17]. Кроме увеличения расходов системы здравоохранения, увеличиваются и риски неблагоприятных исходов [18].

Результаты исследований, оценивающих денежные потери системы здравоохранения, противоречивы: от отсутствия различий в стоимости терапии чувствительных и резистентных инфекций [24], до \$10 154 дополнительных расходов на каждый случай инфекции кровотока [25]. Для инфекций, вызванных метициллино-резистентными *S. aureus* (MRSA), также продемонстрирован большой разброс экономических последствий: от отсутствия значимых различий в сравнении с чувствительными штаммами *S. aureus* [26] до \$28 553 на каждый случай инфекции [27].

Понимая значимость проблемы резистентности и ее экономических последствий, а также противоречивость существующих данных, ВОЗ был проведен систематический анализ существующих исследований, касающихся бремени резистентности в отношении инфекций, вызванных тремя клинически значимыми патогенами: *Escherichia coli*, резистентная к цефалоспорином 3 поколения (ЦС 3) и фторхинолонам; *Klebsiella pneumoniae*, резистентная к ЦС 3 и карбапенемам; *Staphylococcus aureus*, резистентный к метициллину (MRSA) [28, 29] (Таблица 1). Целью мета-анализа было установление различий в клинических и экономических исходах между инфекциями, вызванными высокочувствительными и резистентными штаммами бактерий, вне зависимости от локализации инфекции. Было показано, что для инфекций, вызванных *E. coli*, нечувствительной к ЦС 3, имело место двукратное увеличение общей летальности, летальности, связанной с инфекцией, а также 30-дневной летальности. Не доказано увеличение длительности пребывания в стационаре, а также в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитализации после купирования инфекции.

Для пациентов с инфекцией, вызванной *K. pneumoniae*, нечувствительной к ЦС 3, доказано статистически значимое увеличение общей летальности, инфекционной и 30-дневной летальности, а также риски нахождения в ОРИТ. Отсутствуют достоверные данные об увеличении длительности госпитализации, рисках септического шока, а также продлении госпитализации после купирования инфекции.

Для инфекций, вызванных карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, доказано статистически значимое влияние на общую и 30-дневную летальность, не доказано влияние на летальность, связанную с инфекцией, и летальность в ОРИТ, а также длительность госпитализации. Доказано увеличение длительности пребывания в ОРИТ, но не доказано влияние на продление госпитализации после купирования симптомов инфекции.

Таблица 1. Результаты мета-анализа исследований относительно влияния чувствительных и резистентных штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* на клинические и экономические исходы инфекций [28, 29]

Вариант исхода	Результаты
MRSA	
Общая летальность	ОШ 1,61 (95% ДИ: 1,43-1,82, $p < 0,00001$); резистентные: 6,5%, чувствительные: 6,4%
Общая длительность госпитализации	В среднем на 4,65 дня больше (95% ДИ: 2,96-6,33, $p < 0,00001$)
Штаммы <i>E. coli</i>, резистентные к ЦС 3	
Общая смертность	ОШ 2,18 (95% ДИ: 1,58-3,02, $p < 0,00001$); резистентные: 18,7%, чувствительные: 10,9%
Госпитализация в ОРИТ	ОШ 2,4 (95% ДИ: 1,08-5,35, $p = 0,03$); резистентные: 12,9%; чувствительные: 5,4%
Штаммы <i>K. pneumoniae</i>, резистентные к ЦС 3	
Общая летальность	ОШ 1,35 (95% ДИ: 1,14-1,61, $p < 0,0007$); резистентные: 31,9%; чувствительные: 20,3%
Штаммы <i>K. pneumoniae</i>, резистентные к карбапенемам	
Общая летальность	ОШ 1,71 (95% ДИ: 1,35-2,18, $p < 0,0001$); резистентные: 38,3%; чувствительные: 23,2%

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Для пациентов с инфекцией, вызванной MRSA, доказано статистически значимое увеличение общей, инфекционной и реанимационной летальности, длительности госпитализации после купирования инфекции, а также длительности пребывания в ОРИТ и вероятности развития септического шока. Доказано отсутствие влияния на 30-дневную летальность, длительность госпитализации, вероятность госпитализации в ОРИТ, повторные госпитализации, а также риски перевода на ИВЛ.

Материалы и методы

С целью оценки бремени резистентности проведен анализ базы данных Санкт-Петербургского Медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ), который на основании распоряжения Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга от 20.07.2015 г. №292-р «О регламенте взаимодействия участников мониторинга распространения резистентных к антимикробным препаратам возбудителей госпитальных инфекций в Санкт-Петербурге» собирает сведения о результатах бактериологических исследований в медицинских учреждениях стационарного типа. Критериями отбора данных были: данные, полученные из многопрофильных стационаров скорой помощи в 2016 г.; штаммы *E. coli*, резистентные к ЦС 3, *K. pneumoniae*, резистентные к ЦС 3 и карбапенемам, MRSA; возбудители клинически значимых инфекций.

На основании проведенного анализа было установлено количество пациентов с инфекциями, вызванными указанными возбудителями, и доля случаев резистентности (Таблица 2). При оценке распространенности

Таблица 2. Количество пациентов (абсолютные и относительные величины) с инфекциями, вызванными резистентными возбудителями, в многопрофильных стационарах скорой помощи в Санкт-Петербурге и РФ в 2016 г.

Возбудитель	Санкт-Петербург (%/количество пациентов)	РФ (%/расчетное количество пациентов)
MRSA	17,6/1268	24,1/79981
<i>E. coli</i> , резистентная к ЦС 3	41,2/2917	59,66/194608
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к ЦС 3	74,6/4527	82,89/231746
<i>K. pneumoniae</i> , резистентная к карбапенемам	16,8/1018	14,76/41206

резистентных штаммов в РФ использовали данные интернет-платформы мониторинга антибиотикорезистентности [30]. На основании сведений о коечном фонде многопрофильных стационаров скорой помощи в Санкт-Петербурге и РФ и количестве пациентов с инфекциями, вызванными резистентными возбудителями, произведена оценка количества пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентными штаммами, в РФ.

Как видно из данных, представленных в Таблице 2, в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи в Санкт-Петербурге пролечено 9730 пациентов с инфекциями, вызванными *E. coli*, резистентными к ЦС 3; *K. pneumoniae*, резистентными к ЦС 3 и карбапенемам; MRSA. Расчетное количество пациентов в РФ составляет 547541 человек. При расчетах было учтено, что в РФ в условиях стационаров в 2016 г. было пролечено 24126300 пациентов в возрасте 18 лет и старше [31]. Для расчетов принято, что половина из них (12063150) получали лечение в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи. Количество пациентов, пролеченных в Санкт-Петербурге в условиях взрослых многопрофильных стационаров скорой помощи в 2015 г. составило 261831 человек [32]. Горизонт моделирования составил 1 год.

Результаты

Расчет затрат, связанных с продлением госпитализации

При расчете дополнительных расходов исходили из того факта, что стоимость одного койко-дня составляет 1500 руб. [Преискурант платных медицинских услуг НИИ СП. www.emergency.spb.ru/services/paid]. Длительность госпитализации в ОРИТ принята равной 2 дням. Стоимость госпитализации в ОРИТ рассчитана исходя из дополнительного тарифа на реанимационные пособия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях взрослому населению [34] и составила 32 842,5 руб.

Как видно из данных, представленных в Таблице 3, а также учитывая данные мета-анализа ВОЗ, доказавшие влияние резистентности на длительность госпитализации (+4,65 дня) для инфекций, вызванных MRSA, в сравнении с метициллиночувствительными штаммами, а

Таблица 3. Расчет затрат, связанных с продлением госпитализации, у пациентов с резистентной инфекцией в Санкт-Петербурге в 2016 г.

Параметр	Δ чувствительных и резистентных	Количество пациентов СПб/РФ	Затраты в СПб, руб.	Затраты в РФ, руб.
S. aureus				
Общая длительность госпитализации	+4,65 дня	1268/79981	8 844 300	557 867 475
E. coli				
Госпитализация в ОРИТ	+7,5%	2917/194608	7 185 118	479 355 993
Итого (руб.)			16 029 418	1 037 223 468

также увеличение вероятности госпитализации в ОРИТ пациентов с инфекциями, вызванными резистентными к ЦС 3 *E. coli*, на 7,5%, дополнительные расходы за год составили 16 029 418 и 1 037 223 468 руб. для многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга и РФ, соответственно.

Расходы, связанные с мероприятиями инфекционного контроля

При выявлении пациентов, инфицированных или колонизованных MRSA, обязательными группами мероприятий в очаге являются: изоляционно-ограничительные меры (изоляция пациентов с инфекциями, вызванными MRSA, в отдельной палате (индивидуальная изоляция) или в палате, где находятся другие пациенты с такой же инфекцией (групповая изоляция); дезинфекционные мероприятия, в том числе проведение заключительной дезинфекции с последующим бактериологическим контролем объектов внешней среды после выписки из стационара или перевода в другое отделение [37, 38]. При расчетах учитывали, что пациент изолируется в одноместной палате. В дальнейшем, после его выписки производится заключительная дезинфекция. Забираются бактериологические посевы (минимум 5), с последующей возможностью размещения не инфицированных пациентов только после получения отрицательных посевов (как минимум 1 день простоя койки). Расчет стоимости мероприятий инфекционного контроля произведен исходя из прейскуранта платных услуг (работ), оказываемых ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург» и его филиалами на 05.07.2018 г. [39]. Площадь палат определена СНиП II-Л.9-70 «Больницы и поликлиники. Нормы проектирования» и составляет 9 м² для одноместной палаты [40]. Результаты расчетов представлены в Таблице 4.

Как видно из данных, представленных в Таблице 4, затраты на мероприятия инфекционного контроля со-

ставили 3 818 011,4 и 240 826 790,05 руб. для многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга и РФ соответственно.

Дополнительные затраты, связанные со стоимостью антимикробной терапии

При проведении расчетов исходили из средней длительности курса антимикробной терапии 7 дней. Расчет стоимости осуществлялся исходя из максимальных зарегистрированных цен на лекарственные средства [41] + 10% НДС + 10% торговая надбавка. Результаты расчетов представлены в Таблице 5.

Как видно из данных, представленных в Таблице 5, величина дополнительных затрат на АМП за год составила 226 144 632 и 10 909 727 712,8 руб. для многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга и РФ соответственно.

Расходы, связанные с временной нетрудоспособностью

При проведении расчетов исходили из того факта, что средний возраст госпитализированных пациентов составлял 54 года [Экспертное мнение на основании формы отчетности «Отчет по мощности и использованию коечного фонда»]. Согласно п. 1 ч. 1 ст. 7 Федерального закона от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством», пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивают в следующем размере: застрахованному лицу, имеющему страховой стаж 8 и более лет, 100% среднего заработка [35]. Учитывая страховой стаж 8 лет и возраст пациентов, было сделано допущение о том, что выплаты по временной нетрудоспособности рассчитывались в размере 100% среднего заработка. Согласно Федеральному закону от 29.12.2006

Таблица 4. Дополнительные затраты, связанные с мероприятиями инфекционного контроля при инфекциях, вызванных MRSA, в Санкт-Петербурге в 2016 г.

Мероприятие	Тариф, руб.	Общая стоимость с учетом общего количества пациентов с MRSA в СПб, руб.	Общая стоимость с учетом предполагаемого количества пациентов с MRSA в РФ, руб.
Бактериологическое исследование смывов	199,61	1 265 527,4	79 825 037,05
Разовая дезинфекция, 1 м ²	57	650 484	41 030 253
Снижение показателей оборота койки из-за изоляции пациента	–	1 902 000	119 971 500
Итого (руб.)		3 818 011,4	240 826 790,05

Таблица 5. Дополнительные затраты на АМП при лечении инфекций, вызванных резистентными штаммами, в Санкт-Петербурге в 2016 г.

Альтернативные варианты терапии (чувствительность vs резистентность)	Дополнительные затраты (руб.) на предполагаемое количество пациентов с инфекцией, вызванной резистентными штаммами в РФ в 2016 г.	Дополнительные затраты (руб.) на количество пациентов с инфекцией, вызванной резистентными штаммами в СПб в 2016 г.
S. aureus		
Цефазолин 6 г/сут в/в vs Ванкомицин 2 г/сут в/в	417 660 782	6 621 496
E. coli, резистентная к ЦС 3		
Цефтриаксон 2 г/сут vs Эртапенем 1 г/сут	3 150 080 774,4	47 216 895,6
K. pneumoniae, резистентная к ЦС 3		
Цефтриаксон 2 г/сут vs Эртапенем 1 г/сут	3 751 226 152,8	73 277 643,6
K. pneumoniae, резистентная к карбапенемам		
Цефтриаксон 2 г/сут vs Тигецилин 0,1 г/сут Полимиксин 1,5 г/сут Меропенем 3 г/сут	4 008 420 785,6	99 028 596,8
Итого (руб.)	10 909 727 712,8	226 144 632

№ 255-ФЗ, первые 3 дня периода временной нетрудоспособности оплачиваются работодателем, остальные дни – Фондом социального страхования (ФСС). Таким образом, при расчете затрат ФСС на выплату пособий по временной нетрудоспособности исходили из длительности периода временной нетрудоспособности с учетом того, что первые 3 дня выплаты осуществляются за счет работодателя [35]. Среднемесячная заработная плата работников предприятий, учреждений и организаций всех форм собственности в Санкт-Петербурге в 2017 г. [36] составляет 52 605 руб./мес, в 2016 г. – 48 407 руб./мес. Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 № 255-ФЗ, при расчете размера пособия по временной нетрудоспособности при страховом стаже 8 и более лет максимальный размер среднего дневного заработка рассчитывается как среднее за 2 предыдущих года [35]: (580 884 руб. + 631 260 руб.) / 730 = 1 660,47 руб. Поскольку продление госпитализации в связи с резистентностью доказано только для инфекций, вызванных MRSA (+ 4,65 дня), расчеты проведены только для этой группы пациентов. При проведении расчетов было принято, что половина пациентов от общего числа являются трудоспособными. Результаты расчетов представлены в Таблице 6.

Как видно из данных, представленных в Таблице 6, расходы, связанные с временной нетрудоспособностью пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентными возбудителями, за год составили в Санкт-Петербурге 4 895 231 руб., в РФ – 225 531 968 руб.

Расчет затрат, связанных с недополученным ВВП вследствие смерти лиц трудоспособного возраста

Учитывая, что возрастная структура смертности от резистентных инфекций неизвестна и, вероятно, в большей степени обусловлена лицами нетрудоспособного возраста, произведено моделирование потерь валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти лиц трудоспособного возраста с 5% шагом вероятности.

Таблица 6. Расходы, связанные с временной нетрудоспособностью пациентов

Единица измерения	Санкт-Петербург	Российская Федерация
Сумма (руб.)	4 895 231	225 531 968

При оценке недополученного ВВП исходили из того, что подушевой ВВП за 2015 г. составил 1 505,85 руб./день [Федеральная служба государственной статистики. www.gks.ru]. Результаты математического моделирования представлены в Таблице 7.

Как видно из данных, представленных в Таблицах 7 и 8, недополученный ВВП вследствие смерти лиц трудоспособного возраста может увеличить бремя резистентности минимум на 10% от общих затрат, связанных с другими причинами, что при 5% вероятности смерти лиц трудоспособного возраста за год составит дополнительно 24 943 655 руб. для всех пациентов в Санкт-Петербурге и 1 329 129 253 руб. в РФ.

Суммарные затраты, ассоциированные с проблемой инфекций, вызванных *E. coli*, резистентными к ЦС 3, *K. pneumoniae*, резистентными к ЦС 3 и карбапенемам, MRSA, при лечении пациентов в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи представлены в Таблице 9, а также на Рисунках 1 и 2.

Как видно из данных, представленных в Таблице 9, Рисунках 1 и 2, общие затраты на лечение пациентов с инфекциями, вызванными 3 основными возбудителями в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга за год составили 275 830 947 руб., в РФ – 13 742 439 192 руб. При этом основные затраты связаны с проведением антимикробной терапии (82% в СПб, 78% – в РФ). Суммарные затраты, связанные с дополнительными койко-днями, мероприятиями инфекционного контроля, а также прямыми затратами, составляют 18% и 22% соответственно.

Таблица 7. Моделирование недополученного ВВП в СПб

Возбудитель	Δ смертности	Недополученный ВВП (СПб), руб.			
		5%	10%	15%	20%
Смертность лиц трудоспособного возраста (%)		5%	10%	15%	20%
MRSA	0,1%	34 846	69 693	104 538	139 384
<i>E. coli</i> , резистентные к ЦС 3	7,8%	6 252 815	12 505 631	18 758 446	25 011 262
<i>K. pneumoniae</i> , резистентные к ЦС 3	11,6%	14 431 553	28 863 105	43 294 659	57 726 211
<i>K. pneumoniae</i> , резистентные к карбапенемам	15,1%	4 224 441	8 448 883	12 673 324	16 897 766
Итого (руб.)		24 943 655	49 887 312	74 830 967	99 774 623

Таблица 8. Моделирование недополученного ВВП в РФ

Возбудитель	Δ смертности	Недополученный ВВП вследствие смерти лиц трудоспособного возраста, руб.			
		5%	10%	15%	20%
Смертность лиц трудоспособного возраста (%)		5%	10%	15%	20%
MRSA	0,1%	2 198 019	4 396 037	6 594 056	8792 075
<i>E. coli</i> , резистентные к ЦС 3	7,8%	417 157 325	834 314 650	1 251 471 975	1 668 629 301
<i>K. pneumoniae</i> , резистентные к ЦС 3	11,6%	738 779 470	1 477 558 939	2 216 338 409	2 955 117 879
<i>K. pneumoniae</i> , резистентные к карбапенемам	15,1%	170 994 439	341 988 878	512 983 318	683 977 757
Итого (руб.)		1 329 129 253	2 658 258 504	3 987 387 758	5 316 517 012

Таблица 9. Суммарные дополнительные затраты на пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами *E. coli*, *K. pneumoniae*, MRSA, в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга и РФ в 2016 г.

Тип затрат	СПб (руб.)	РФ (руб.)
Дополнительные койко-дни	16 029 418	1 037 223 468
Мероприятия инфекционного контроля	3 818 011,40	240 826 790,05
Антимикробные препараты	226 144 632	10 909 727 712,8
Выплаты по временной нетрудоспособности	4 895 231	225 531 968
Недополученный ВВП (минимум)	24 943 655	1 329 129 253
Итого (руб.)	275 830 947	13 742 439 192

Обсуждение

Впервые в РФ оценено бремя бактериальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями при оказании медицинской помощи взрослым пациентам в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи. Дополнительные затраты на лечение пациентов с инфекциями, вызванными тремя основными возбудителями (*E. coli*, резистентной к ЦС 3; *K. pneumoniae*, резистентной к ЦС 3 и карбапенемам; MRSA), в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга за год составили более 275 млн руб. При моделировании затрат в РФ – более 13,7 млрд руб. При этом основные затраты были связаны с проведением антимикробной терапии (82% в СПб, 78% – в РФ). Суммарные затраты, связанные с дополнительными койко-днями, временной нетрудоспособностью и мероприятиями инфекционного контроля, составляют 18 и 22% соответственно. Математическое моделирование показало, что эти затраты могут увеличиться минимум на 10% за счет смерти пациентов трудоспособного возраста.

Для сравнения стоимость дополнительных расходов,

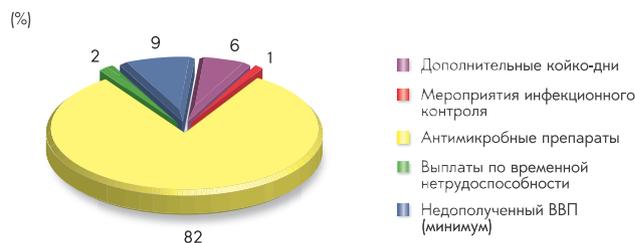


Рисунок 1. Доля отдельных составляющих затрат при оказании медицинской помощи пациентам с инфекциями, вызванными резистентными штаммами возбудителей, в условиях многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга

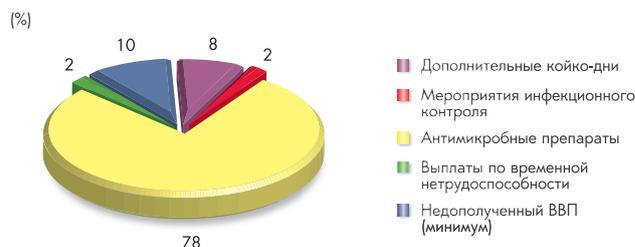


Рисунок 2. Доля отдельных составляющих затрат при оказании медицинской помощи пациентам с инфекциями, вызванными резистентными штаммами возбудителей, в условиях многопрофильных стационаров РФ

связанных с резистентностью возбудителей в США, составляет около \$4 млрд ежегодно [19]. Более ранние расчеты оценивали стоимость резистентности в США от \$100 млн до \$30 млрд в год [20]. По прогнозам, проблема бремени резистентности в части снижения мирового валового продукта в последующие 40 лет составит около 3 трлн долларов США [2].

Значимый разброс данных иллюстрирует опреде-

ленные сложности, связанные с определением бремени резистентности. Непрямые затраты, такие как снижение продуктивности и дни нетрудоспособности, трудно оцениваемы и часто вообще не учитываются при оценке бремени резистентности. Исследования сфокусированы в основном на прямых расходах, которые также требуют правильной оценки и интерпретации. Так, пациенты, инфицированные резистентными штаммами, часто пожилые, более тяжелые по сопутствующей патологии и соматическому статусу, что определяет большую длительность госпитализации [21-23]. Наличие коморбидной патологии затрудняет оценку истинного вклада резистентности в продление госпитализации. Также сложно определить, обусловлена ли смертность резистентностью возбудителя инфекции или большей тяжестью исходной патологии и продленной госпитализацией, а резистентная инфекция – следствие этих двух составляющих.

При оценке стоимости резистентности необходимо учитывать затраты, связанные не только с неэффективностью применения АМП в лечебных, но и в профилактических целях: увеличение доли устойчивых к АМП возбудителей инфекций потенциально угрожает безопасности и эффективности медицинских технологий, напрямую не связанных с инфекционной патологией, в частности, хирургических вмешательств и иммуносупрессивной химиотерапии, что отражает большое социальное значение АМП. Подсчитано, что в США от 38,7% до 50,9% возбудителей хирургической инфекции и 26,8% возбудителей инфекций после химиотерапии резистентны к стандартным схемам антибиотикопрофилактики [43]. Было спрогнозировано, что неэффективная профилактика вследствие резистентности возбудителей приведет к увеличению инфекционных осложнений до 40-50% в сравнении с 0,5-2% при потенциальной эффективности схем профилактики. Летальность пациентов с инфекционными осложнениями составляет около 30% [44].

Проблема оценки истинного бремени резистентности связана с отсутствием достоверной информации о структуре заболеваемости и причинах смертности пациентов: неспецифические инфекции (пневмония, пиелонефрит и др.), как правило, трактуются как осложнения основных хронических заболеваний, вследствие чего не учитываются в регистрах заболеваемости и смертности. Поэтому при расчете бремени резистентности учитывали сведения о результатах бактериологических исследований в медицинских учреждениях стационарного типа в случае развития клинически значимых инфекций, с последующей оценкой независимых от характера и локализации инфекционного процесса статистически достоверных данных о клинических и экономических исходах чувствительных и резистентных инфекций.

Подобный подход не лишен недостатков. Во-первых, предоставленные СПб МИАЦ сведения не отражают

истинную распространенность резистентных инфекций, так как учитывают только те случаи, в которых проводилось бактериологическое исследование биологических образцов. В то же время было показано, что бактериологические исследования при оказании медицинской помощи в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи проводятся не более чем в 28% случаев инфекций [42]. Во-вторых, учитывали только наиболее часто встречающихся возбудителей, а именно *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*. В то же время проблема резистентности, безусловно, не ограничивается только этими возбудителями.

Кроме проблем, связанных с прямыми, косвенными, а также косвенными затратами, нельзя не учитывать инвестиции, которые потребуются для преодоления проблемы резистентности: по некоторым данным в следующие десять лет они составят около 40 млрд долларов США, из них около 16 млрд – инвестиции в создание новых АМП и мероприятия, способствующие рациональному использованию существующих, 2 млрд – инвестиции в разработку новых вакцин, методов диагностики, еще около 2 млрд ежегодно потребуется для их внедрения в клиническую практику [2].

В то же время, несмотря на то, что бремя бактериальной резистентности только для трех наиболее часто встречающихся возбудителей в РФ составляет более 13,7 млрд руб. в год, при проведении фармакоэкономического анализа новых АМП для включения в ограничительные списки (ЖНВЛП и т.д.) в качестве критериев эффективности отсутствует учет рисков развития резистентности [45].

Выводы

В Санкт-Петербурге в 2016 г. в условиях многопрофильных стационаров скорой помощи пролечено 9 730 пациентов с инфекциями, вызванными *E. coli*, резистентными к ЦС 3; *K. pneumoniae*, резистентными к ЦС 3 и карбапенемам; MRSA. Расчетное количество пациентов в РФ составляет 547 541 человек.

Общие затраты на лечение пациентов с инфекциями, вызванными тремя возбудителями, в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга за год составили 275 830 947 руб., в РФ – 13 742 439 192 руб.

Основные затраты связаны с проведением антимикробной терапии (82% в СПб, 78% – в РФ). Суммарные затраты, связанные с дополнительными койко-днями, мероприятиями инфекционного контроля, а также прямыми затратами вследствие временной нетрудоспособности и недополученного ВВП, составляют 18% и 22% соответственно.

Требуется проведение больших эпидемиологических исследований для определения истинных масштабов бремени резистентных инфекций.

Литература

- Naylor N.R., Sachin S., Kavian K., et al. Methods for estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review protocol. *Syst Rev*. 2016;5:187-191.
- Review on antimicrobial resistance, "Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations". Available: <https://amr-review.org/Publications>. Accessed 5 Feb 2015. World Health Organization. Global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Kozlov R.S. Resistance to antibiotics as a main issue of modern healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017;4:28-33. Russian (Козлов Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения. Вестник Росздравнадзора. 2017;4:28-33.).
- Kozlov R.S. Resistance to antimicrobials as a real threat of national security. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;4:321-324. Russian. (Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. Русский медицинский журнал. 2014;4:321-324.)
- Berger M.L., Bingefors K., Hedblom E.C., et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Torrance. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- Byford S., Torgerson D.J., Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ*. 2000;320(7245):1335.
- Reuter P. What drug policies cost: estimating government drug policy expenditures. *Addiction*. 2006;101(3):315-322.
- Omelyanovsky V.V., Avksenyeva M.V., Derkach E.V., et al. Cost of illness analysis: issues and its solutions. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2011;8(3):6-12. Russian. (Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В. и соавт. Анализ стоимости болезни – проблемы и пути решения. Педиатрическая фармакология. 2011;8(3):6-12.)
- Larg A., Moss J.R. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653-671.
- Pechere J.C., Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:19-24.
- Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001;134:298-314.
- Grossman R.F. Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect*. 2000;15:71-81.
- Grossman R.F. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest*. 1998;113:249S-255S.
- Forrest A., Nix D.E., Ballou C.H., et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1073-1081.
- Thomas J.K., Forrest A., Bhavnani S.M., et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:521-527.
- de Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1598-1605.
- Barnett A.G., Beyersmann J., Allignol A., et al. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. *Value Health*. 2011;14:381-386.
- Lambert M.L., Suetens C., Savey A., et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:30-38.
- Report of the ASM task force on antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;Suppl:1-23.
- Phelps C.E. Bug/drug resistance. Sometimes less is more. *Med Care*. 1989;27:194-203.
- Rello J., Torres A., Ricart M., et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1545-1549.
- Pujol M., Corbella X., Pena C., et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:622-628.
- Gonzalez C., Rubio M., Romero-Vivas J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1171-1177.
- Leistner R., Gürtke S., Sakellariou C., et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection*. 2014;42:991-997.
- Stewardson A., Fankhauser C., De Angelis G., et al. Burden of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae determined using multistate modeling at a Swiss University Hospital and a nationwide predictive model. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:133-143.
- Branch-Elliman W., Lee G.M., Golen T.H., et al. Health and Economic Burden of Post-Partum *Staphylococcus aureus* Breast Abscess. *PLoS One*. 2013;8:1-7.
- Nelson R.E., Samore M.H., Jones M., et al. Reducing Time-dependent Bias in Estimates of the Attributable Cost of Health Care-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Comparison of Three Estimation Strategies. *Med Care*. 2015;53:827-834.
- World Health Organisation. Global report on surveillance. Geneva: World Health Organisation; 2014. URL: www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/.
- Tillotson G.S., Zinner S.H. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:663-676.
- Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)
- Healthcare in Russia. 2017. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. Russian. (Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М., 2017. 170 с.)
- Work results in sphere of healthcare of St.Petersburg in 2015 and main goals in 2016. St.Petersburg: SPb GBUZ MIAC; 2016. 358 p. Russian (Итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2015 г. и основные задачи на 2016 г. СПб.: СПб ГБУЗ МИАЦ; 2016. 358 с.)
- Price list of Scientific Institution of Emergency Healthcare. URL: www.emergency.spb.ru/services/paid. Russian (Прейскурант платных медицинских услуг НИИ СП. URL: www.emergency.spb.ru/services/paid).
- General tariff agreement 2018. URL: <https://spboms.ru/page/docs>. Russian. (Генеральное тарифное соглашение 2018. URL: <https://spboms.ru/page/docs>).
- Federal law dated 29.12.2006 #255-FZ "About obligatory social insurance in case of temporary disability and in connection with motherhood". Russian. (Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»).
- Federal agency of state statistics. URL: www.gks.ru. Russian. (Федеральная служба государственной статистики. URL: www.gks.ru).
- Resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation of May 18, 2010 №58 "on approval of SanPiN 2.1.3.2620-10 "Sanitary and epidemiological requirements for organizations engaged in medical activities." <http://base.garant.ru/12177989/>. Russian. (Постановление Главного государственного санитарно-

- го врача РФ от 18 мая 2010 г. №58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2620-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»).
38. Epidemiology and epidemiological monitoring of infections caused by methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Federal clinical guidelines. Moscow; 2014. 50 p. Russian. [Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. М. 2014. 50 с.]
 39. The price list for paid services (works) rendered to FBUZ "Center of hygiene and epidemiology in Saint Petersburg" and its Subsidiaries on 05.07.2018. <https://78centr.ru/>. Russian. (Прейскурант платных услуг (работ), оказываемых ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург» и его Филиалами на 05.07.2018 г. URL: <https://78centr.ru/>).
 40. SNiP II-L. 9-70 Hospitals and clinics. Design standards. APPROVED by the state Committee of the Council of Ministers of the USSR for construction on December 31, 1970. <http://docs.cntd.ru/document/1200065278>. Russian. (СНиП II-Л.9-70 Больницы и поликлиники. Нормы проектирования. УТВЕРЖДЕНЫ Государственным комитетом Совета Министров СССР по делам строительства 31 декабря 1970 г. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200065278>).
 41. Register of maximum permissible prices. www.grls.rosminzdrav.ru. Russian. (Реестр предельно допустимых цен. URL: www.grls.rosminzdrav.ru).
 42. Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A., et al. Pharmacoepidemiological study of the use of antibacterial agents in multidisciplinary hospitals of St. Petersburg. *Antibiotiki i himioterapija*. 2017;62(7-8):17-24. Russian. (Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А., и др. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(7-8):17-24).
 43. Cosgrove S.E., Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437.
 44. Smith R., Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013;346:f1493.
 45. Gomon Y.M., Kolbin A.S. Analysis of effectiveness criteria during pharmaco-economic studies of antibacterial drugs (data from limited lists of Russian Federation 2014-2016). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(3):260-264. Russian. (Анализ критериев эффективности при проведении фармако-экономических исследований антимикробных лекарственных средств (данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 гг.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(3):260-264.).